

Genetische predispositie voor myeloïde maligniteiten: diagnostiek en beleid

Genetic predisposition for myeloid malignancies: diagnosis and management

prof. dr. M.H.G.P. Raaijmakers¹, dr. M. Joosten², dr. B.J. Wouters¹, dr. B.H. Beverloo³ en dr. P.J.M. Valk⁴

SAMENVATTING

In dit artikel zullen we aan de hand van twee casus en een update van de huidige literatuur het belang onderstrepen van het onderkennen van genetische predispositie van myeloïde maligniteiten. Doel is de hematoloog te voorzien van handvatten om te kunnen beoordelen wie in aanmerking komt voor diagnostiek naar onderliggende genetische predispositie, hoe diagnostiek wordt verricht en wat de mogelijke consequenties van de uitkomst hiervan zijn voor patiënt en familie.

(NED TIJDSCHR HEMATOL 2018;15:208-17)

SUMMARY

In this article, we will discuss clinical cases, stressing the importance of the recognition of germline predisposition for myeloid malignancies in clinical practice. We will provide the hematologist with tools to determine who should be tested for germline predisposition, how a diagnosis can be established and what the consequences will be for the patient and family members.

INLEIDING

Dokter, is het erfelijk? Dit is een veelgestelde vraag door patiënten die worden gediagnosticeerd met een hematologische maligniteit, waaronder het myelodysplastisch syndroom (MDS) of acute leukemie (AL). Veel hematologen zullen geneigd zijn deze vraag met 'nee' te beantwoorden, voortkomend uit het feit dat hematologische maligniteiten worden gezien als 'verworven' aandoeningen en erfelijke bijdragen aan het ontstaan van deze ziekten als onduidelijk, zeldzaam en (nog) weinig betekenisvol worden gezien.

Toch lijkt het bagatelliseren van een mogelijk erfelijke component in het licht van recente ontwikkelingen in toenemende mate onjuist of onvolledig, met mogelijk negatieve consequenties voor de behandeling van de patiënt. De casus over een patiënt met erfelijke aanleg (of 'genetische predispositie') voor MDS ten gevolge van een onderliggende telomeropathie elders in dit tijdschrift illustreert het belang van onderzoek naar genetische predispositie voor de behandeling en begeleiding van patiënt en familie.

In dit artikel zullen we aan de hand van twee casus en een update van de huidige literatuur over genetische predispositie van myeloïde maligniteiten het belang van het onderkennen hiervan onderstrepen. De beschreven patiënten verleenden geïnformeerde toestemming voor het beschrijven van hun ziektegeschiedenis. Doel is de hematoloog te voorzien van handvatten om te kunnen beoordelen wie in aanmerking komt voor diagnostiek naar onderliggende genetische predispositie, hoe diagnostiek wordt verricht en wat de mogelijke consequenties van de uitkomst hiervan is voor patiënt en familie. We bouwen hierin voort op recent gepubliceerde aanbevelingen en ervaringen zoals opgedaan binnen de afdeling Hematologie van het Erasmus MC Kanker Instituut.¹

CASUS 1

Een man van 51 jaar wordt in 2017 opgenomen in verband met een hemorragische diathese en pancytopenie. De medische geschiedenis vermeldt een diep veneuze trombose van de arm met longembolieën in 2013. Bij aanvullend onder-

¹internist-hematoloog, ²klinisch-geneticus, ³laboratoriumspecialist klinische genetica, ⁴moleculair-bioloog, Erasmus MC Kanker Instituut. Correspondentie graag richten aan prof. dr. M. Raaijmakers, internist-hematoloog, afdeling Hematologie, Erasmus MC Kanker Instituut, dr. Molewaterplein 50, 3015 GE Rotterdam, tel.: 010 703 31 23, e-mailadres: m.h.g.raaijmakers@erasmusmc.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Trefwoorden: acute myeloïde leukemie (AML), genetische predispositie, kanker, leukemie, myelodysplastisch syndroom (MDS)

Keywords: acute myeloid leukemia (AML), cancer, genetic predisposition, leukemia, myelodysplastic syndrome (MDS)

TABEL 1. Genen betrokken bij genetische predispositie voor myeloïde maligniteiten.^{1,21}

Deze genen zijn vertegenwoordigd in het leukemie-predispositiepanel zoals gebruikt op de afdeling Hematologie in het Erasmus MC. Dit panel is toegankelijk voor externe aanvragen (https://www.erasmusmc.nl/47396/388140/377283/aanvraagf_IDHOlab_september_2017_ext.pdf?view=active) ('predispositiepakket'). **Let op:** gezien de snelle ontwikkelingen op het gebied van de identificatie van nieuwe predispositiegenen is dit overzicht/panel onderhevig aan veranderingen en frequente aanpassingen.

Congenitale trombopenie	Telomeropathie	Fanconi-anemie
<i>ANKRD26</i>	<i>ACD</i>	<i>FANCA</i>
<i>ETV6</i>	<i>CTC1</i>	<i>FANCB</i>
<i>RUNX1</i> ('familial platelet disorder'/AML)	<i>DKC1</i>	<i>FANCC</i>
Congenitale neutropenie	<i>NHP2</i>	<i>FANCD1</i>
<i>SBDS</i> (Shwachman-Diamond)	<i>NOP10</i>	<i>FANCD2</i>
<i>HAX1</i> ('severe congenital neutropenia')	<i>PARN</i>	<i>FANCE</i>
<i>ELANE</i> ('severe congenital neutropenia')	<i>RTEL1</i>	<i>FANCF</i>
Syndroomaal	<i>TINF2</i>	<i>FANCG</i>
<i>GATA2</i> (Emberger/Monomac-syndroom)	<i>TERC</i>	<i>FANCI</i>
<i>PTPN11</i> (Noonan-syndroom)	<i>TERT</i>	<i>FANCI</i>
Niet-syndroomaal	<i>WRAP53</i>	<i>FANCL</i>
<i>DDX41</i>	Kankerpredispositie	<i>FANCM</i>
<i>SRP72</i>	<i>EPCAM</i> (Lynch)	<i>FANCN</i>
<i>CEBPA</i>	<i>MLH1</i> (Lynch)	<i>FANCS</i>
<i>ATG2B</i>	<i>MSH2</i> (Lynch)	
<i>GSKIP</i>	<i>MSH6</i> (Lynch)	
<i>RBBP6</i>	<i>PMS2</i> (Lynch)	
	<i>TP53</i> (Li-Fraumeni)	

zoek blijkt sprake van acute myeloïde leukemie (AML). De beenmergmorfologie laat 22,8% blasten zien met >50% dysplasie in erythrocytaire en granulocytaire lijn. Er is sprake van cytogenetische afwijkingen in het beenmerg in de vorm van 45~47,X,-Y,-7,add(12)(p11),-13,add(16)(q21),+r1,+r2[7],+0~2mar[9]/46,XY[4] (zgn. monosomaal karyotype). De AML wordt geclassificeerd als 'AML with myelodysplasia-related features', volgens de WHO 2016.

Deze diagnose doet bij patiënt veel herinneringen naar boven komen. Een groot aantal familieleden is overleden aan de gevolgen van kanker. Het betreft zijn vader, op 39-jarige

leeftijd overleden aan botkanker, een broer die op 33-jarige leeftijd is overleden aan AML, een andere broer die op 45-jarige leeftijd is overleden aan een hersentumor en een dochter van deze broer (nichtje), op 19-jarige leeftijd overleden aan een osteosarcoom, nadat zij eerder al acute lymfatische leukemie (ALL) had doorgemaakt. De patiënt geeft aan dat dit 'geen toeval kan zijn'.

Inderdaad brengt aanvullend moleculair onderzoek van het beenmerg twee *TP53*-mutaties aan het licht: c.586C>T, p.Arg196X (stopcodon in exon 6) ('variant allele frequency' (VAF) 49%), passend bij een heterozygote mutatie in alle

TABEL 2. Indicaties voor moleculair onderzoek naar genetische predispositie van myeloïde maligniteiten.

De tabel geeft een overzicht van de indicaties zoals gehanteerd in het Erasmus MC Kanker Instituut. Genetisch onderzoek moet worden overwogen indien sprake is van een (of meerdere) van deze criteria. Een eerstegraadsfamilielid betreft een ouder, broer, zus, kind (50% gedeeld DNA), terwijl een tweedegraadsfamilielid ooms/tantes, neven/nichten, grootouders, kleinkinderen, halfbroer/zussen betreft (25% gedeeld DNA).

1. Familie-anamnese

≥1 eerste graadsfamilielid **of** ≥2 tweedegraadsfamilieliden met:

- hematologische maligniteit
- langdurige cytopenie/aplastische anemie

2. Orgaanmanifestaties/specifieke bevindingen (zie Tabel 3)**3. Leeftijd**

- AA <40 jaar (Fanconi)
- MDS <40 jaar (o.a. SDS)

4. Specifieke mutaties in beenmerg (*CEBPA*, *TP53*, *RUNX1*, *GATA2*)

onderzochte cellen en c.672+2T>A, p.? ('splice site'-mutatie in exon 6) (VAF 33%). Er zijn geen mutaties in andere onderzochte genen. In kiemlijn-DNA geïsoleerd uit speeksel is de mutatie c.586C>T, p.Arg196X aanwezig (VAF 50%), maar de mutatie c.672+2T>A, p.? is afwezig.

Geconcludeerd wordt dat sprake is van een kiemlijn heterozygote *TP53*-mutatie, wat past bij het Li-Fraumeni-syndroom. Het betreft een 'verlies-van-functie'-mutatie in het *TP53*-tumorsuppressorgen met predispositie voor kanker. Verlies van het tweede *TP53*-allel door een verworven mutatie of deletie in bloedvormende cellen leidde bij deze patiënt tot het ontstaan van AML. De diagnose AML wordt gecompleteerd met de kanttekening 'myeloid neoplasm with germ line predisposition' volgens de WHO 2016.

De ziekte blijkt refractair op de eerste inductiekuur (volgens het HOVON132-protocol: cytarabine 200 mg/m² dag 1-7, idarubicine 12 mg/m² dag 1-3) en besloten wordt, gezien de verhoogde kans op secundaire tumoren en de gerapporteerde gevoeligheid van *TP53*-mutant AML, te switchen naar decitabine 20 mg/m² (dag 1-10).² Hierop bereikt patiënt na twee kuren een morfologische en immunologische complete remissie (CR).

Consolidatiebehandeling vindt plaats door middel van allogene stamceltransplantatie ('double cord blood') bij het niet beschikbaar zijn van een onverwante donor na conditione-

TABEL 3. Symptomen en bevindingen in erfelijke aanleg voor myeloïde maligniteiten.

Verleden met cytopenie

Leukoplakie (telomeropathie)

Verrucae (genitaal, handen, voeten) (*GATA2*)Lymfoedeem (*GATA2*, *PTPN11*)Doofheid (sensorineuraal) (*GATA2*, *SRP72*)

Nagelafwijkingen (dystrofie) (telomeropathie)

Vroeg grijs (<30^e jaar) (telomeropathie)

Huidafwijkingen (hypo/hyperpigmentatie) (Fanconi)

Longziekten (fibrose, 'early-onset' emfyseem, organiserende pneumonie) (telomeropathie)

Cirrose/leverfibrose (telomeropathie)

Aangeboren structurele/dysmorphe afwijkingen en groeiretardatie (Fanconi, SDS, Noonan)

Andere vormen van kanker (op jonge leeftijd) (telomeropathie, kanker-predispositiesyndromen)

ring met fludarabine en cyclofosfamide en 2 x 2 Gy lichaamsbestraling (TBI). Patiënt is bij het schrijven van dit artikel enkele maanden na transplantatie en maakt het goed.

CASUS 2

Een man van 64 jaar wordt verwezen in verband met een mogelijk erfelijke aanleg voor MDS. Bij een milde anemie (Hb 7,6 mmol/l) en trombopenie (trombocyten 113 x 10⁹/l) werd elders de diagnose MDS-EB ('with excess of blasts')-II gesteld en in ons centrum bevestigd (beenmerg 13% blasten, cytogenetica: 46, XY [20]). De medische geschiedenis vermeldt niet-insulineafhankelijke diabetes mellitus en milde nierinsufficiëntie. De tractus-anamnese is niet richtinggevend. Er is geen gedocumenteerde fase van langer bestaande cytopenie. Moeder van patiënt is overleden aan MDS overgaand in AML op 82-jarige leeftijd. Halfbroer (zelfde moeder) heeft op 67-jarige leeftijd ook MDS gekregen en is kort na het stellen van die diagnose overleden aan AML. Patiënt heeft geen kinderen, wel twee zussen (zelfde moeder), voor zover bekend beiden gezond. Er is geen sprake van andere vormen van kanker in de familie. Het lichamelijke onderzoek laat geen afwijkingen zien die het bestaan van

een mogelijk syndromale aandoening in het kader van onderliggende genetische predispositie suggereren (zie elders in dit artikel en *Tabel 3*).

Genetisch onderzoek door middel van 'next generation sequencing' (NGS) op een panel van MDS/AL-predispositiegenen (zie paragraaf 'Hoe wordt moleculair-genetisch onderzoek naar genetische predispositie verricht?' en *Tabel 1*, pagina 209) laat een mutatie(variant) zien in het *DDX41*-gen (*DDX41*:NM_016222:exon7:c.C622G:p.Q208E). Kiemlijnaanwezigheid van deze mutatie wordt bevestigd door DNA uit speeksel van de patiënt te analyseren. In het speeksel was de *DDX41*-mutatie aanwezig met een VAF van 50%.

Kiemcelmutaties in *DDX41* zijn sterk geassocieerd met een verhoogd risico op MDS, specifiek op hogere leeftijd. De functie van het *DDX41*-eiwit is gedeeltelijk onbekend, maar lijkt betrokken bij RNA-'splicing'.³

De mutatie bij deze patiënt is evenwel niet eerder beschreven in de literatuur. In-silico-analyses gebruikmakend van verschillende softwarepakketten zoals SIFT en POLYPHEN voorspellen echter wel dat de Q208E-variant zeer waarschijnlijk schadelijk zal zijn voor de normale functie van *DDX41*. De mutatie bevindt zich in het gedeelte van het gen dat codeert voor de DEAD-box, een functioneel belangrijk domein van het *DDX41*-eiwit. Op basis van deze gegevens wordt de pathogeniciteit van deze nieuwe mutatie geduid als 'waarschijnlijk'. Om betrokkenheid van deze *DDX41*-mutatie in het ontstaan van de MDS verder aannemelijk te maken, wordt segregatie-analyse ingezet (DNA-onderzoek bij andere aangedane familieleden), waarbij de halfbroer van patiënt (ook MDS/AL) de Q208E-mutatie in het *DDX41*-gen blijkt te hebben. Geconcludeerd wordt dat bij deze patiënt en zijn familie sprake is van een familiale predispositie voor MDS/AL ten gevolge van een mutatie in het *DDX41*-gen.

GENETISCHE PREDISPOSITIE VOOR MDS/AL: BEGRIPSVORMING EN INCIDENTIE

Van een genetische predispositie voor het ontwikkelen van MDS/AL is sprake wanneer een mutatie (of 'variant') in een gen ontstaat in de kiemcellen (in de angelsaksische literatuur aangeduid als 'germline') en derhalve congenitaal aanwezig is in alle cellen van het lichaam (dus niet alleen in de hematopoëtische cellen, zoals het geval bij verworven hematologische aandoeningen) en aantoonbaar geassocieerd met een verhoogde kans op de ontwikkeling van MDS/AL.

Tabel 1 geeft een overzicht van de genen waarvan op dit moment bekend is dat ze gerelateerd kunnen zijn aan genetische predispositie voor MDS/AL. De kans op de ontwikkeling van AML in het geval van mutaties in deze genen varieert sterk en is bijvoorbeeld zeer hoog in het geval van

CEBPA (geschat >90% ontwikkeling richting AML) en lager in het geval van *RUNX1*- (40%) of *GATA2* (50%)-mutaties.

De huidige schatting is dat bij ongeveer 5% van de patiënten met AML sprake is van genetische predispositie.⁴ Dit percentage zal toenemen in het tijdperk van DNA-'sequencing' waarin in snel tempo nieuwe predispositiegenen worden geïdentificeerd. Ook ligt dit percentage waarschijnlijk aanzienlijk hoger in bepaalde subgroepen van MDS/AL. Zo is bij ongeveer 20% van de AML-patiënten met een dubbelmutatie in het *CEBPA*-gen sprake van een kiemcel-*CEBPA*-mutatie.⁵ In kleine studies zijn kiemcelmutaties verder beschreven bij 20% van de patiënten met een therapiegere lateerde AML (t-AML).⁶ Bij 5-6% van de t-AML-patiënten betreft dat kiemlijnmutaties in *TP53* (Li-Fraumeni).⁷ Verder lijkt genetische predispositie relatief vaak voor te komen bij jonge patiënten (<40 jaar) met MDS.⁸⁻¹⁰

BELANGRIJKE UITGANGSPUNTEN VOOR ADEQUATE DIAGNOSTIEK VAN GENETISCHE PREDISPOSITIE

1. GENETISCHE PREDISPOSITIE KAN OVERGEËRFD ('FAMILIAIR') ZIJN OF 'DE NOVO' ONTSTAAN

In beide aangehaalde casus was sprake van een duidelijke familiale clustering van (hematologische) maligniteiten. Mutaties in kiemcellen kunnen afkomstig zijn van een ouder, maar ook 'de novo' ontstaan. Een negatieve familie-anamnese sluit derhalve het bestaan van genetische predispositie niet bij voorbaat uit (de patiënt kan dus het eerste individu zijn bij wie de kiemcelmutatie ('germline') is ontstaan).

2. GENETISCHE PREDISPOSITIE KAN WEL/NIET GEPAARD GAAN MET SYNDROMALE ORGAAN-PATHOLOGIE

Sommige kiemlijnmutaties leiden tot afwijkingen in meerdere orgaansystemen en daarbij behorende symptomatologie. Voorbeelden van ziektebeelden die klassiek gepaard gaan met syndromale pathologie zijn Emberger/Monomac-syndroom (*GATA2*), Shwachman-Diamond-syndroom (*SBDS*), maar ook telomeerziekten en Fanconi-anemie (zie *Tabel 1*).

Opgemerkt moet echter worden dat deze syndromale problematiek een sterk wisselende penetrantie kan hebben of zelfs geheel subklinisch kan verlopen. Symptomen kunnen pas op hogere leeftijd manifest worden (zoals geïllustreerd in de casus van familiale predispositie ten gevolge van een telomeropathie elders in dit tijdschrift) of zelfs als toevallig bevinding op hogere leeftijd bij DNA-'sequencing' (zoals beschreven voor mutaties in *SBDS* resulterend in Shwachman-Diamond-syndroom (*SDS*)) en Fanconi bij patiënten met MDS/AL.^{10,11}

3. GENETISCHE PREDISPOSITIE KAN WEL/NIET GEPAARD GAAN MET CYTOPENIE

In andere gevallen van genetische predispositie voor MDS/AL is een kenmerkende bevinding het optreden van (geïsoleerde) cytopenie. Dit kan optreden in het kader van syndromale pathologie (zoals in het geval van Fanconi-anemie en telomeropathie), maar ook als een geïsoleerde bevinding, zoals bijvoorbeeld bij congenitale trombopenie met predispositie voor AML veroorzaakt door mutaties in de genen *ETV6*, *RUNX1* en *ANKRD26*, en congenitale neutropenie in het geval van 'severe congenital neutropenia' (SCN) veroorzaakt door mutaties in de genen *HAX1* of *ELANE* (zie *Tabel 1*). Anderzijds kan er ook genetische predispositie bestaan die zich op generlei wijze klinisch uit tot het ontstaan van MDS of AML. Voorbeelden hiervan zijn mutaties in *CEBPA*, *DDX41* en *SRP72*.

4. GENETISCHE PREDISPOSITIE KAN WEL/NIET GEASSOCIEERD ZIJN MET PREDISPOSITIE VOOR ANDERE VORMEN VAN KANKER

In sommige gevallen van genetische predispositie voor MDS/AL treedt dit op in het kader van een algemeen verhoogde kans op maligne transformatie en kanker in andere organen. Dit is bijvoorbeeld het geval bij verlies-van-functie-mutaties in tumorsuppressorgenen zoals *TP53* (zoals geïllustreerd in *Casus 1*), DNA-'repair'-genen (zoals de Fanconi-'pathway' gerelateerde genen bij Fanconi-anemie) en ook de telomeroopathiën (zie *Tabel 1*). In andere gevallen lijkt de verhoogde kans op maligne transformatie beperkt tot het hematopoëtisch systeem.

5. GENETISCHE PREDISPOSITIE KAN ZICH PAS OP HOGERE LEEFTIJD KLINISCH MANIFESTEREN

Een belangrijke misvatting is dat genetische predispositie voor MDS/AL zal leiden tot deze ziekten op lagere leeftijd. Met name de tweede casus illustreert dat dit niet altijd het geval hoeft te zijn en dat bijvoorbeeld mutaties in het *DDX41*-gen kenmerkend leiden tot het ontstaan van MDS/AL op hogere leeftijd.

BELANG HERKENNEN VAN GENETISCHE PREDISPOSITIE VOOR MYELOÏDE MALIGNITEITEN

Allereerst is het stellen van een moleculaire diagnose als verklaring voor het familiair optreden van hematologische maligniteiten vaak een steun voor patiënten. In families waarin diverse leden worden getroffen door deze zeldzame diagnose heerst vaak veel onrust, zoals ook het geval was in de casus hier gepresenteerd.

Het herkennen en diagnosticeren van een onderliggende

genetische predispositie voor MDS/AL kan verder belangrijke consequenties hebben voor de behandeling van de patiënt. Deze consequenties betreffen drie terreinen.

1. HET STELLEN VAN EEN ADEQUATE DIAGNOSE EN VERMIJDEN VAN NIET-WERKZAME BEHANDELINGEN

Het vaststellen van de onderliggende diagnose als verklaring voor het optreden van beenmergfalen, MDS en AL kan belangrijke consequenties hebben voor een adequate behandeling. Een voorbeeld is de casus van de patiënt met telomeerziekte elders in dit tijdschrift. Het stellen van de diagnose bij deze patiënt was essentieel om het toedienen van niet-werkzame medicatie (bijvoorbeeld immuunsuppressieve therapie (IST) bij de differentiaaldiagnostische overweging van ideopathische aplastische anemie) te vermijden, maar opende ook de mogelijkheid van het geven van meer gerichte behandeling in de vorm van danazol. Ook in het geval van beenmergfalen met aplasie van het beenmerg in het kader van Fanconi-anemie is IST niet zinvol en dient te worden vermeden.

Een ander voorbeeld van het belang van diagnosticeren van onderliggende genetische pathologie betreft de differentiaaldiagnostiek tussen een geïsoleerde trombopenie met predispositie voor AML (ten gevolge van een *RUNX1*-, *ETV6*- of *ANKRD26*-mutatie) versus ideopathische/immuuntrombocytopenische purpura (ITP), waarbij niet-geïndiceerde behandeling met IST of splenectomie kan worden vermeden. Anderzijds kan het aantonen van predispositie leiden tot aanpassing van de standaardbehandeling (zoals het gebruik van decitabine in *Casus 1*) of gerichte therapie (zoals het gebruik van danazol in het geval van telomeerziekte elders in dit tijdschrift).

2. HET BEPALEN VAN DE INDICATIE VOOR EN BELEID RONDOM ALLOGENE STAMCEL-TRANSPLANTATIE

De wellicht belangrijkste reden waarom genetische predispositie niet mag worden gemist ligt evenwel op het gebied van allogene stamceltransplantatie (SCT). De diagnose 'genetische predispositie' heeft consequenties voor zowel de indicatiestelling, geschiktheid, donorkeuze en conditionering van een allogene SCT.

Allereerst dient een allogene SCT te worden overwogen bij patiënten met MDS/AL op basis van een moleculair aangetoonde genetische predispositie, ongeacht de prognostische factoren en de risicoclassificatie. Dit heeft als doel niet alleen de maligne kloon, maar ook de predispositie weg te nemen. Een autologe SCT dient in het geval van AML met genetische predispositie bij voorkeur te worden vermeden.

Een genetische predispositie ten gevolge van een *CEBPA*-kiemcelmutatie vormt op dit uitgangspunt wellicht een uitzondering, gezien de lange duur van remissies en chemosensitiviteit van het recidief *CEBPA*-gemuteerde AML.⁵

Het stellen van de diagnose van een onderliggende syndromale aandoening kan daarbij consequenties hebben voor de geschiktheid van een patiënt voor allogene SCT. Dit werd geïllustreerd in de casus met telomeropathie, waar het stellen van de diagnose leidde tot verder onderzoek, wat een gevorderde levercirrose aan het licht bracht. In het geval van genetische predispositie moet in het geschiktheidsonderzoek dus altijd syndroom-geassocieerde comorbiditeit worden meegenomen (waaronder onderzoek naar occulte solide tumoren in het geval van kankerpredispositiesyndromen zoals in *Casus 1*).

Verder heeft de diagnose 'genetische predispositie' belangrijke consequenties voor de donorkeuze waarbij familiendonoren moeten worden vermeden, tenzij het onderliggende genetische defect kan worden uitgesloten bij de potentiële donor. Dit vergt uiteraard genetisch-moleculair onderzoek bij de potentiële familiëdonor, samengaand met de daarbij behorende ethische en emotionele afwegingen (zie ook de paragraaf 'Hoe om te gaan met uitkomsten van moleculaire diagnostiek naar genetische predispositie?').

Tot slot kan de diagnose van onderliggende genetische afwijkingen consequenties hebben voor de keuze van het conditioneringsprogramma. In het geval van kankerpredispositiesyndromen zoals Fanconi-anemie, Li-Fraumeni-syndroom en telomeerziekte is immers sprake van een verhoogde gevoeligheid voor kanker en dient rekening te worden gehouden met de genotoxiciteit van conditioneringsmodaliteiten, met name volledige lichaamsbestraling en bepaalde cytotoxische middelen (waaronder busulfan en cyclofosfamide). Dit moet worden afgewogen tegen het belang van deze middelen in de behandeling van beenmergfalen of MDS/AL en indien mogelijk aangepast. Bij het ontbreken van goede alternatieven zal in sommige gevallen (bijvoorbeeld wanneer reeds sprake is van slechtrisico-AML) alsnog voor de standaardbehandeling worden gekozen, zoals in *Casus 1*, waarin het weglaten van TBI als te risicovol voor het slagen van de allogene SCT werd beschouwd. Het is in deze gevallen in ieder geval belangrijk deze afwegingen te maken en te bespreken met de patiënt.

Daarnaast dient rekening te worden gehouden met vertraagde 'engraftment' en/of repopulatie bij patiënten met onderliggende genetische predispositie om redenen die nog onvoldoende bekend zijn, maar mogelijk te maken hebben met een genetisch veranderde beenmergmicro-omgeving. In het geval van Emberger/Monomac-syndroom (*GATA2*-mutaties) dient bovendien profylaxe tegen atypische mycobacteriën te

worden overwogen, gezien het uitgesproken risico op deze infectie bij dit syndroom.

3. SURVEILLANCE EN GENETISCHE COUNSELING

Wanneer genetische predispositie voor MDS/AL deel uitmaakt van een bredere gevoeligheid voor het ontwikkelen van maligniteiten (in het geval van Fanconi-anemie, telomeropathie en kankerpredispositiesyndromen) zal in veel gevallen surveillance (gericht op vroegdiagnostiek) geïndiceerd zijn (geïllustreerd in de telomeropathiecasus en *Casus 1* in dit artikel). Aandoenings-specifieke aanbevelingen voor surveillance voor Fanconi-anemie, Li-Fraumeni en telomeropathie zijn recentelijk gepubliceerd.^{1,12,14} Verwijzing voor genetische counseling is hierbij geïndiceerd.

Het belang van het herkennen van genetische predispositie voor de behandeling van patiënten met myeloïde maligniteiten wordt onderstreept door de WHO 2016-classificatie van myeloïde neoplasmata, waarin voor het eerst de classificatie 'myeloid neoplasms with germ line predisposition' is opgenomen en het aangeven van de aanwezigheid van een onderliggend genetisch defect of predispositiesyndroom voor het eerst als een integraal onderdeel van de diagnose wordt beschouwd.¹⁵

Dit belang wordt verder benadrukt in de 2017 European Leukemia Network (ELN)-aanbevelingen voor de diagnose en behandeling van AML met de volgende formulering: 'Recognition of familial cases requires that physicians take a thorough patient and family history, including information on malignancies and previous bleeding episodes. Awareness of these cases is of clinical relevance because patients may need special clinical care. Affected patients, including their families, should be offered genetic counseling with a counselor familiar with these disorders.'¹⁶

BELANGRIJKE VRAGEN VOOR DE DAGELIJKSE PRAKTIJK

1. BIJ WIE DIENT GERICHTE DIAGNOSTIEK NAAR GENETISCHE PREDISPOSITIE VOOR MDS/AL PLAATS TE VINDEN?

De vraag wanneer sprake is van familiale predispositie en wanneer hiernaar verdere diagnostiek moet worden ingezet is niet eenvoudig te beantwoorden. Hierin dient een balans te worden gevonden tussen de (emotionele) belasting van onderzoek gerelateerd aan erfelijkheid aan de ene kant en het belang van de diagnose en de klinische consequenties aan de andere kant.

Primair uitgangspunt in onze afwegingen is dat de diagnose belangrijke consequenties kan hebben voor de behandeling en prognose van de patiënt (en het missen van de diagnose

belangrijke negatieve gevolgen voor de behandeling en prognose). De patiënt staat dus centraal in de afweging of genetische diagnostiek geïndiceerd is. In onze praktijk bespreekt de hematoloog deze overwegingen en de indicatie voor genetisch onderzoek met de patiënt voorafgaand aan moleculair onderzoek naar genetische predispositie.

Blijft de vraag wanneer de clinicus moet denken aan een onderliggende genetische predispositie. Dit is het geval in drie scenario's.

a. Een verdachte (familie)anamnese of specifieke bevindingen (Tabel 2 en 3)

De (familie)anamnese en gericht lichamelijk onderzoek zijn hier van kritische betekenis. Tabel 2 geeft een overzicht van de criteria zoals gebruikt in het Erasmus MC Kanker Instituut voor de indicatiestelling voor aanvullend moleculair onderzoek naar genetische predispositie.

Hierbij dient te worden aangetekend dat voor wat betreft de familieanamnese het aantal en de gradatie van aangedane familieleden, alsmede de aard van de relevante hematologische aandoeningen die aanleiding moeten zijn tot aanvullend onderzoek arbitrair is aangezien wetenschappelijke onderbouwing ontbreekt. De criteria in Tabel 2 zijn een afspiegeling van interdisciplinair beraad binnen ons centrum, waarbij het aantal te testen patiënten is afgewogen tegen de waarschijnlijkheid dat daadwerkelijk sprake is van een onderliggende kiemcelpredispositie en dat aanvullend moleculair onderzoek dit ook zal aantonen.

Ons huidige beleid wijkt in details af van bijvoorbeeld de praktijk bij de Universiteit van Chicago waar geen onderscheid wordt gemaakt tussen eerste- of tweedegraadsfamilieleden (onderzoek wordt aangeraden in het geval van ≥ 2 familieleden met een hematologische aandoening), waarbij bijvoorbeeld ook een 'historie van bloedingen' wordt aangemerkt als een hematologische aandoening.¹

In Tabel 3 is een overzicht opgenomen van anamnestiche/fysisch-diagnostische bevindingen die de clinicus zouden moeten aanzetten tot het overwegen van aanvullend moleculair onderzoek naar genetische predispositie van MDS/AL.

b. Specifieke genetische afwijkingen gedetecteerd bij AML-diagnostiek

In de diagnostiek van AML wordt standaard onderzoek gedaan naar mutaties die van belang zijn voor de risicoclassificatie en behandelalgoritmen. Sommige van deze mutaties kunnen geassocieerd zijn met genetische predispositie. Het betreft hier *CEBPA*-, *TP53*- en *RUNX1*-mutaties. De genetische predispositie wordt gevormd door een kiemcelmutatie in een enkel allel. In de meeste gevallen ontstaat MDS/AML door het verwerven van een tweede mutatie in hetzelfde gen

op het andere allel in bloedvormende cellen. Bij *CEBPA*-mutaties is in 7-11% van de AML-gevallen sprake van een onderliggende kiemcelmutatie in het gen.^{17,18} Dit percentage ligt nog beduidend hoger wanneer sprake is van bi-allelische *CEBPA*-mutaties in de AML. In het geval van *RUNX1*-mutaties ontbreken deze incidentiegegevens.

In onze praktijk verrichten we kiemlijndiagnostiek (zie 'Hoe wordt moleculair-genetisch onderzoek naar genetische predispositie verricht?') bij alle patiënten met *CEBPA*-, *TP53*- en *RUNX1*-mutaties indien een vermoeden bestaat dat deze mutatie een kiemcelmutatie kan betreffen op basis van zogenoemde variantallelfrequentie (VAF >40%) en/of (familie)anamnese, bijvoorbeeld het vóórkomen van trombopenie en/of bloedingen bij *RUNX1*-mutant patiënten.¹⁹

Tot slot zijn mutaties in *GATA2* in 7% van de gevallen van MDS/AML (met name op lage leeftijd) onderdeel van een genetische predispositie.²⁰ Het betreft vaak de novo kiemlijnmutaties, niet zijn voorafgegaan door het kenmerkende klinische syndroom. *GATA2* is evenwel op dit moment niet standaard opgenomen in de rapportage van gemuteerde genen in de AML-diagnostiek.

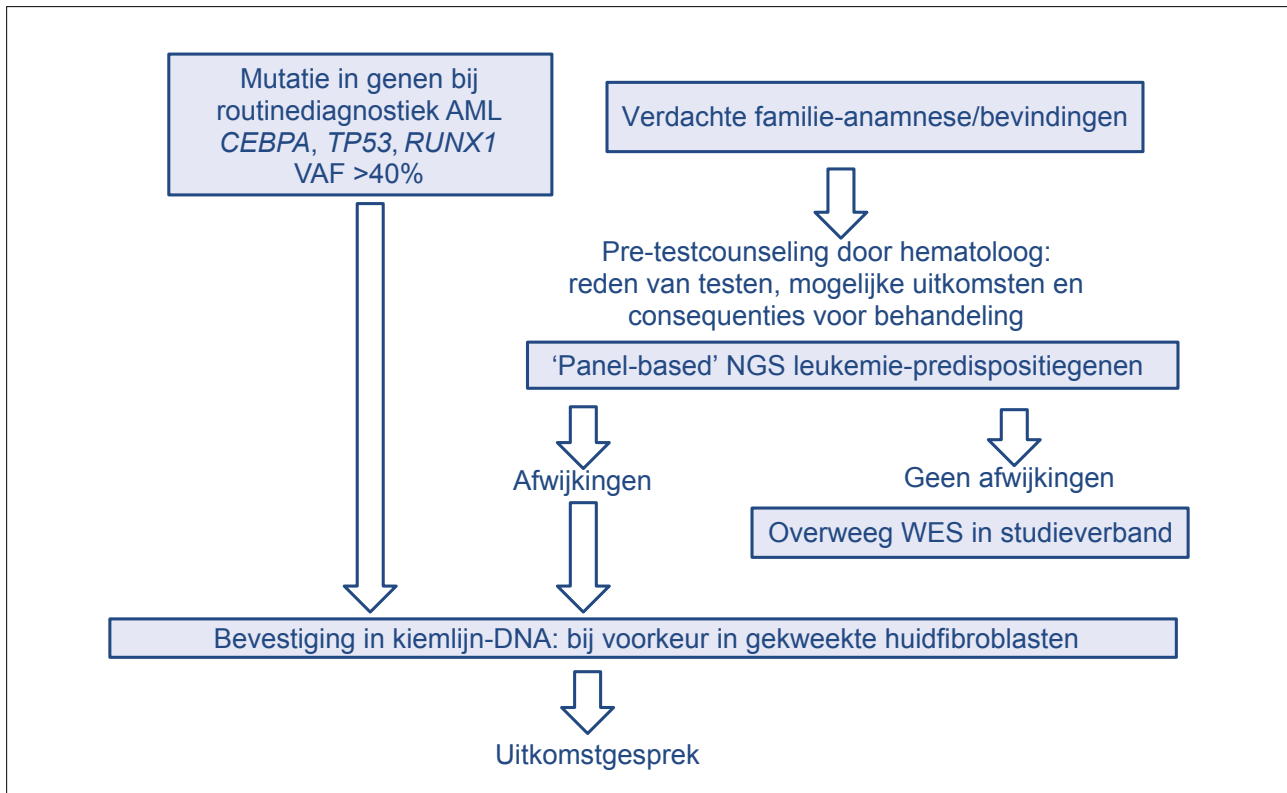
c. Optreden van myeloïde maligniteit op lage leeftijd?

Myeloïde maligniteiten zijn overwegend aandoeningen die geassocieerd zijn met veroudering en zeldzaam op lage leeftijd. In ons centrum verrichten we daarom genetisch predispositieonderzoek bij patiënten bij wie de diagnose MDS op lage leeftijd is gesteld (<40 jaar). Beperkt beschikbare gegevens suggereren een duidelijk verhoogde incidentie van genetische predispositiesyndromen in deze categorie (waaronder tevoren onopgemerkte gevallen van Shwachman-Diamond-syndroom).⁸⁻¹⁰

In Figuur 1 staan de door ons gehanteerde indicaties voor aanvullend moleculair-genetisch onderzoek kort samengevat.

2. HOE WORDT MOLECULAIR-GENETISCH ONDERZOEK NAAR GENETISCHE PREDISPOSITIE VERRICHT?

Genetisch-moleculaire diagnostiek voor de opsporing van genmutaties geassocieerd met genetische predispositie vindt plaats door middel van DNA-'sequencing' van het gehele exoom ('whole exome sequencing') of door middel van een speciaal genpanel waarin de bekende predispositiegenen vertegenwoordigd zijn. De meest gerapporteerde ervaring bestaat met genpanel gebaseerde 'sequencing'. De opbrengst van deze methode varieert van 11%-24% in kleine aantallen van geselecteerde patiënten.¹¹ In ons centrum maken we gebruik van 'panel-based' NGS, dat alle bekende predispositiegenen bevat recentelijk beschreven door het Hematopoetic Malignancies Cancer Risk Team van de Universiteit



FIGUUR 1. Diagnostisch algoritme 'Genetische predispositie myeloïde maligniteiten'. Het stroomdiagram geeft het diagnostische proces weer zoals gehanteerd in het Erasmus MC Kanker Instituut.

NGS='next generation sequencing', WES='whole exome sequencing'.

van Chicago.¹ Dit predispositiepanel zal in de toekomst zeer waarschijnlijk worden uitgebreid met nieuwe kandidaat-predispositiegenen.

Hoewel een eerste screening kan plaatsvinden op DNA geïsoleerd uit beenmerg, is het essentieel mogelijk positieve uitkomsten te bevestigen in kiemlijn-DNA. Mogelijke bronnen hiervoor zijn speeksel/mondslimvlies, nagels, haren of gekweekte huidfibroblasten. Speeksel laat echter niet zelden contaminatie zien van hematopoëtisch materiaal. De opbrengst van DNA uit nagels en haarwortels kan beperkt zijn, maar vormt een alternatief. Fibroblastenkweek wordt evenwel gezien als de 'gouden standaard' van kiemlijn-DNA-diagnostiek. Fibroblasten worden gekweekt uit een huidbiopt dat bijvoorbeeld kan worden afgenomen uit de verdoofde huid bij het doen van een beenmergaspiratie (bij diagnose of responsevaluatie). Nadeel van deze test is de mogelijk lange duur van 3-6 weken tot een uitslag, indien de huidfibroblasten niet goed groeien.

Het interpreteren van de DNA-'sequencing'-uitslagen is niet altijd eenvoudig of eenduidig. Van niet alle gevonden varianten/mutaties in het panel van predispositiegenen staat vast of ze ook pathogeen zijn. Variantinterpretatie (het vaststellen van de waarschijnlijkheid dat een gevonden variant of mutatie

ook leidt tot afwijkingen in de functie van het eiwit en daarmee bijdraagt aan genetische predispositie) wordt verricht volgens de richtlijnen van de American College of Medical Genetics and Genomics, waarbij het voorkomen van de variant in de algemene populatie en ook de positie in het gen/eiwit worden meegenomen.²¹ Daarnaast kunnen familiesegregatie-analyses (zoals verricht in *Casus 2*) en experimentele, functionele studies meer inzicht geven in de betekenis van nieuwe, unieke varianten.

In het geval van een duidelijke familiale belasting voor het ontwikkelen van een myeloïde maligniteit (blijkend uit de familieanamnese), maar een negatieve uitslag van de panel-'sequencing'-diagnostiek, kan uitgebreider onderzoek door middel van 'whole exome/genome sequencing' worden overwogen, maar alleen in studieverband met 'informed consent' van de betrokken patiënt.

3. HOE OM TE GAAN MET DE UITKOMSTEN VAN MOLECULAIRE DIAGNOSTIEK NAAR GENETISCHE PREDISPOSITIE?

Onderscheid moet worden gemaakt tussen de zorg voor de patiënt en de zorg voor betrokken familieleden.

In een uitkomstgesprek gevoerd door een hematoloog met

AANWIJZINGEN VOOR DE PRAKTIJK

- 1** Genetische aanleg vormt de basis van ongeveer 5% van AML en (aanzienlijk) vaker in bepaalde subgroepen. Dit wordt niet alleen bij kinderen gediagnosticeerd, maar ook bij volwassenen.
- 2** Het rapporteren van een onderliggend gendefect of predispositie is een essentieel en integraal onderdeel van de AML-diagnostiek (volgens de WHO 2016-classificatie en ELN2017-aanbevelingen).
- 3** Het stellen van de diagnose 'genetische predispositie' vereist een gerichte anamnese, lichamelijk onderzoek en moleculair genetisch onderzoek (Tabel 1). Het verdient aanbeveling deze diagnostiek in een multidisciplinair team bestaande uit een hematoloog, moleculair bioloog en klinisch geneticus te verrichten.
- 4** Vaststellen van een genetische predispositie kan belangrijke consequenties hebben voor de behandeling en begeleiding van patiënt en familieleden.

expertise op het gebied van erfelijke predispositie zal de betekenis van de uitkomst van de test en de consequenties voor de behandeling worden besproken. Dit betreft naast directe behandelconsequenties (bijvoorbeeld op het gebied van allogene SCT en verder onderzoek in het kader van orgaanbetrokkenheid bij een gediagnosticeerd predispositiesyndroom) ook een eventuele indicatie voor deelname aan een surveillancesprogramma met aandacht voor andere vormen van kanker (zie 'Belang herkennen van genetische predispositie MDS/AL'). Meer specifieke aanbevelingen voor follow-up in het geval van de verschillende predispositiesyndromen zijn recentelijk gepubliceerd.¹ In dit gesprek moeten ook de mogelijke gevolgen van de uitslag voor andere familieleden aan de orde komen.

In ons centrum worden patiënten verwezen naar een klinisch geneticus met kennis van erfelijke bloedziekten voor verdere voorlichting over erfelijkheid. Screening van familieleden (pre-symptomatische diagnostiek) vindt plaats op verzoek en initiatief van de familieleden door de klinisch geneticus. Voorlichting van familieleden over eventuele hematologische follow-up en andere vormen van surveillance wordt ook verricht door de klinisch geneticus (in overleg met hematoloog). Hematologische follow-up van niet-aangedane familieleden met bewezen predispositie bestaat uit een- tot tweejaarlijkse controle van het bloedbeeld, waarbij de leeftijd waarop wordt gestart met monitoring afhangt van het onderliggende gendefect.²² Beenmergevaluatie is geïndiceerd bij veranderingen in het bloedbeeld.

De complexiteit van de uitkomst van DNA-diagnostiek en de daaruit volgende afwegingen onderstreept ook het belang van een multidisciplinaire benadering van de zorg voor patiënten en familieleden met een genetische predispositie voor MDS/AL. In ons centrum wordt deze zorg verricht door

een team bestaande uit hematologen met kennis van predispositie, een klinisch geneticus, moleculair bioloog, laboratoriumspecialist klinische genetica, psycholoog, en andere specialisten betrokken bij de eventuele surveillance van patiënten (waaronder de afdelingen KNO, MDL en Gynaecologie). Overwogen kan worden patiënten met de verdenking op genetische predispositie voor verdere diagnostiek en begeleiding te verwijzen naar dergelijke expertisecentra.

GENETISCHE PREDISPOSITIE VAN ANDERE HEMATOLOGISCHE MALIGNITEITEN

In veel van de hier aangeduide genetische predispositiesyndromen (zie Tabel 1) is de verhoogde kans op het optreden van een hematologische maligniteit niet beperkt tot het ontwikkelen van MDS of AML, maar is ook een verhoogde kans beschreven op het ontwikkelen van ALL, non-hodgkinlymfoom (NHL), hodgkinlymfoom (HL), chronische myeloïde leukemie (CML) en multipel myeloom (MM) (hoewel de mate van associatie varieert). *DDX41*-mutaties zijn bijvoorbeeld ook geassocieerd met lymfoïde maligniteiten en bij Li-Fraumeni-syndroom zijn zowel leukemie als lymfoom beschreven, hoewel veel minder frequent dan solide tumoren.^{23,24} In andere kankerpredispositiesyndromen is het optreden van ALL, NHL, HL, CML en MM beschreven. Mutaties in het *ATG2B/GSKIP*-gen zijn tevens geassocieerd met een verhoogd risico op MPN (primaire myelofibrose en essentiële trombocytose). Dit is de reden dat in Tabel 2 wordt aangegeven dat in het algemeen bij het familiair optreden van een hematologische maligniteit moet worden gedacht aan het bestaan van onderliggende genetische predispositie. Ook zijn er genmutaties die een meer specifieke predispositie geven voor andere hematologische maligniteiten dan

MDS/AML; voorbeeld hiervan is de predispositie voor MPN in het geval van mutaties in het *RBBP6*-gen.

Tot slot is het belangrijk op te merken dat het veld van de genetische predispositie voor hematologische maligniteiten zich snel ontwikkelt en dat de huidige werkwijze en adviezen zeer waarschijnlijk aanpassing behoeven als nieuwe predispositiegenen worden geïdentificeerd en associaties met diverse hematologische maligniteiten duidelijker worden.

REFERENTIES

1. Churpek JE, et al. How I diagnose and manage individuals at risk for inherited myeloid malignancies. *Blood* 2016;128(14):1800-13.
2. Welch JS, et al. TP53 and decitabine in acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes. *N Engl J Med* 2016;375(21):2023-36.
3. Polprasert C, et al. Inherited and somatic defects in *DDX41* in myeloid neoplasms. *Cancer Cell* 2015;27(5):658-70.
4. Lu C, et al. Patterns and functional implications of rare germline variants across 12 cancer types. *Nat Commun* 2015;6:10086.
5. Tawana K, et al. Familial *CEBPA*-mutated acute myeloid leukemia. *Semin Hematol* 2017;54(2):87-93.
6. Churpek JE, et al. Inherited mutations in cancer susceptibility genes are common among survivors of breast cancer who develop therapy-related leukemia. *Cancer* 2016;122(2):304-11.
7. Zebisch A, et al. Acute myeloid leukemia with TP53 germ line mutations. *Blood* 2016;128(18):2270-2.
8. Babushok DV, et al. Genetic predisposition to myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia in children and young adults. *Leuk Lymphoma* 2016;57(3):520-36.
9. Siobán B. et al. Genetic features of myelodysplastic syndrome and aplastic anemia in pediatric and young adult patients. *Haematologica* 2016;101(11):1343-50.
10. Lindsley RC, et al. Prognostic mutations in myelodysplastic syndrome after stem-cell transplantation. *N Engl J Med* 2017;376(6):536-47.
11. Guidugli L, et al. Clinical utility of gene panel-based testing for hereditary myelodysplastic syndrome/acute leukemia predisposition syndromes. *Leukemia* 2017;31(5):1226-9.
12. Stichting opsporing erfelijke tumoren (STOET), richtlijnen, VKGN 2017. Te raadplegen via https://www.stoet.nl/wp-content/uploads/2017/04/STOET-Richtlijnenboekje-april2017_DEF.pdf.
13. National Comprehensive Cancer Network. Fort Washington, PA: National Comprehensive Cancer Network; 2016. Genetic/familial high risk assessment: breast and ovarian cancer. Vol. 2016.
14. Fanconi anemia: guidelines for diagnosis and treatment. Te raadplegen via http://fanconi.org/images/uploads/other/Guidelines_4th_Edition.pdf.
15. Arber DA, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 2016;127(20):2391-405.
16. Döhner H, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood* 2017;129:424-47.
17. Pabst T, et al. Somatic *CEBPA* mutations are a frequent second event in families with germline *CEBPA* mutations and familial acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2008;26(31):5088-93.
18. Taskesen E, et al. Prognostic impact, concurrent genetic mutations, and gene expression features of AML with *CEBPA* mutations in a cohort of 1182 cytogenetically normal AML patients: further evidence for *CEBPA* double mutant AML as a distinctive disease entity. *Blood* 2011;117(8):2469-75.
19. Drazer MW, et al. Prognostic tumor sequencing panels frequently identify germ line variants associated with hereditary hematopoietic malignancies. *Blood Adv* 2018;2(2):146-50.
20. Wlodarski MW, et al. EWOG-MDS. Prevalence, clinical characteristics, and prognosis of *GATA2*-related myelodysplastic syndromes in children and adolescents. *Blood* 2016;127(11):1387-97.
21. Richards S, et al. ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med* 2015;17(5):405-24.
22. Genetic predisposition to hematologic malignancies: management and surveillance. Lucy A. Godley and Akiko Shimamura. *Blood* 2017;130:424-32.
23. Lewinsohn M, et al. Novel germ line *DDX41* mutations define families with a lower age of MDS/AML onset and lymphoid malignancies. *Blood* 2016;127(8):1017-23.
24. Gonzalez KD, et al. Beyond Li Fraumeni syndrome: clinical characteristics of families with p53 germline mutations. *J Clin Oncol* 2009;27(8):1250-6.

ONTVANGEN 29 JANUARI 2018, GEACCEPTEERD 6 APRIL 2018.